

Über das Ringgerüst des Yohimbins

Verkürzte Fassung der INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Theodor Urs Allemann
aus Farnern (Kt. Bern)

BASEL
Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie., AG.
1948



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548219_0042

Über das Ringgerüst des Yohimbins

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Theodor Urs Allemann

aus Farnern (Kt. Bern)

BASEL

Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie., AG.

1948

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und P. D. Dr. *E. Schlittler*.

Basel, den 8. März 1948.

Prof. Dr. *M. Fierz*,
Dekan.

Herrn *Theodor Urs Allemann* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 24. Februar 1948 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 24. Februar 1948 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über das Ringgerüst des Yohimbins

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Über das Ringgerüst des Yohimbins

Durch zahlreiche Arbeiten von *G. Barger*¹⁾, *C. Scholz*²⁾, *G. Hahn*³⁾, *B. Witkop*⁴⁾ u. a. darf die Strukturformel des Yohimbins heute als sichergestellt gelten. Die Yohimbinstruktur kann vorläufig aber nur mit Hilfe von Abbaureaktionen bewiesen werden, denn in Anbetracht der sterischen Isomeriemöglichkeiten ist die Synthese des Yohimbinskeletts (II) nicht leicht. Noch schwieriger ist die Synthese des

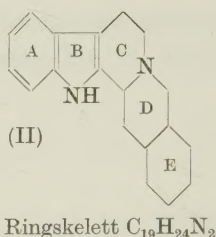
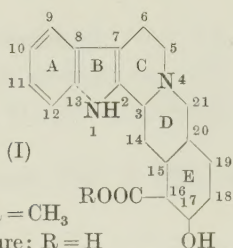
¹⁾ *G. Barger* und *E. Field*, Soc. **107**, 1025 (1915); **123**, 1038 (1923).

²⁾ *C. Scholz*, Helv. **18**, 923 (1935).

³⁾ *G. Hahn*, *E. Kappes* und *H. Ludewig*, B. **67**, 686 (1934).

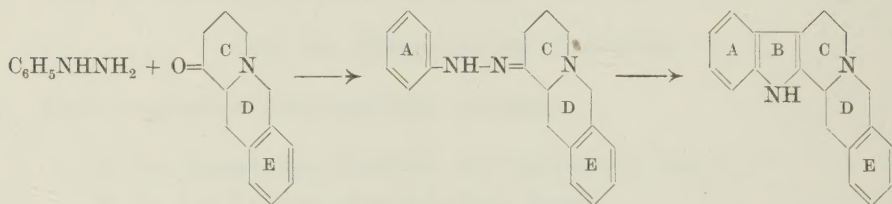
⁴⁾ *B. Witkop*, A. **554**, 83 (1943).

Yohimbins (I) selbst, denn dieses enthält noch 2 zusätzliche asymmetrische C-Atome (16 und 17):



Bei der Einwirkung von Thalliumhydroxyd auf Yohimboasäure bei 300° im Hochvakuum erhielt *Witkop*¹⁾ eine sauerstofffreie Base der Formel $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$, die vielleicht das Ringgerüst II des Yohimbins darstellt.

Zur Synthese eines derartigen pentacyclischen Ringsystems sind verschiedene Wege eingeschlagen worden. So haben z. B. *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*²⁾ den Ringkomplex E—D—C aufgebaut und in den Ring C eine Ketogruppe in einer solchen Lage eingebaut, dass ihr Phenylhydrazon durch eine *Fischer*'sche Indolsynthese in ein pentacyclisches Gebilde übergeht:



Häufiger ist man von Verbindungen ausgegangen, in welchen die Ringe A, B und E bereits vorliegen und wo im Verlauf der Synthese dann die beiden Ringe C und D gebildet werden müssen. Bei diesem Syntheseverfahren macht besonders die Einführung des C_{21} -Atoms Schwierigkeiten. Am leichtesten kann diese durch eine Methode vorgenommen werden, die bereits bei Synthesen von berberinartigen Körpern³⁾ verwendet wurde⁴⁾: Es wird zuerst der Ring C nach gebräuchlichen Methoden geschlossen und anschliessend kann, falls Ring E eine phenolische Hydroxylgruppe trägt, C_{21} unter Umständen in der Form der Oxymethylgruppe eingeführt werden. Das erhaltene Zwischenprodukt III schliesst sofort den Ring D, und man erhält

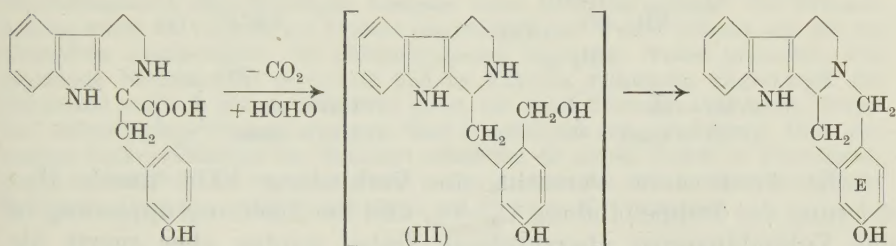
¹⁾ *B. Witkop*, A. **554**, 83 (1943).

²⁾ *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*, Soc. **1946**, 617.

³⁾ *R. D. Haworth*, *W. H. Perkin* und *J. Rankin*, Soc. **125**, 1686, (1924); *J. S. Buck* und *W. H. Perkin* *ibid.* p. 1675; vgl. *E. Späth* und *E. Kruta*, M. **50**, 341 (1928).

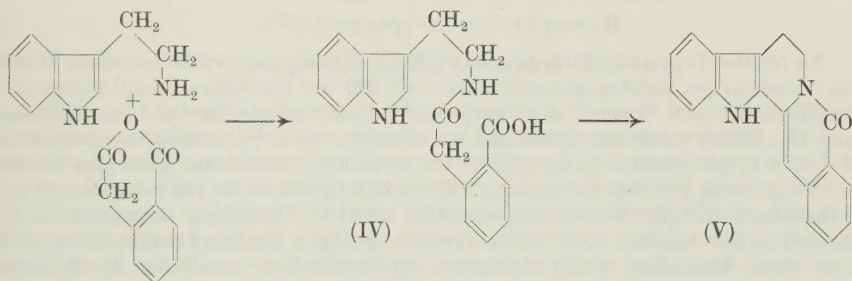
⁴⁾ *G. Hahn* und *H. Werner*, A. **520**, 123 (1935).

das Gerüst II, in welchem Ring E dehydriert ist und am C-Atom 17 eine phenolische Hydroxylgruppe trägt:



Grösser sind die Schwierigkeiten, wenn der aromatische Ring E keine phenolische Hydroxylgruppe in der geeigneten Stellung trägt oder wenn Ring E hydroaromatisch ist. In einem solchen Fall muss das C-Atom 21 von Beginn an am Ring haften.

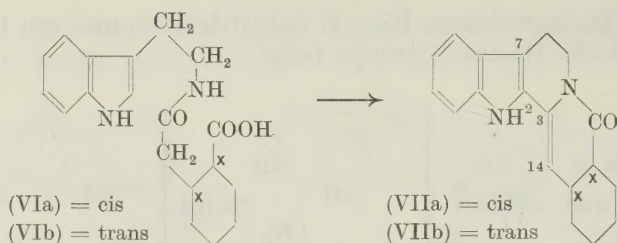
So kondensierte *C. Scholz*¹⁾ Tryptamin mit Homophtalsäure zur Homophtalaminsäure (IV), später haben dann *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*²⁾ den Methylester der Säure IV durch Kochen mit Phosphoroxychlorid in Benzol in das Lactam V übergeführt. Dieses entstand jedoch in derart kleiner Ausbeute, dass es nicht mehr weiter untersucht worden ist.



In der vorliegenden Arbeit haben wir die Versuche von *C. Scholz* und *G. R. Clemo* wiederholt, die Homophtalaminsäure (IV) dabei krystallisiert erhalten und durch Abänderungen der Reaktionsbedingungen das Lactam V in befriedigender Ausbeute dargestellt. Anschliessend wurde auf dem gleichen Weg durch Ringschluss der Kondensationsprodukte aus Tryptamin mit *cis*- und *trans*-Hexahydrohomophtalsäure (VIa und VIb) die entsprechenden Lactame (VIIa und VIIb) dargestellt, also Ringgerüste mit hydriertem Ring wie beim Yohimbin:

¹⁾ *C. Scholz*, *Helv.* **18**, 923 (1935).

²⁾ *G. R. Clemo* und *G. A. Swan*, *Soc.* **1946**, 617.



Es wurde dann versucht, die Verbindung VIIa durch Hydrierung der Doppelbindung C₃—C₁₄ und der Lactamgruppierung in das Yohimbingengerüst überzuführen. Dabei werden aber zuerst die beiden Doppelbindungen C₇—C₂ und C₃—C₁₄ hydriert. Dann geht die Hydrierung bis zur Aufnahme von 7 Mol Wasserstoff weiter. Man erhält schliesslich ein stark basisches Öl, das anscheinend nicht einheitlich ist. Wir versuchten dann, die freie Carboxylgruppe in der Hexahydrohomophthalaminsäure (VIa und VIb) über den Thiolester, nach V. Prelog¹⁾, in eine CH₂-Gruppe zu verwandeln, denn dann wäre es vielleicht möglich, die Schwierigkeiten der Reduktion der Gruppierung —CO—N= zu umgehen. Dieser Weg scheiterte aber daran, dass es uns nicht gelang, die Säurechloride der entsprechenden Säuren (VIa und VIb) darzustellen.

Experimenteller Teil.

Homophthaloyl-tryptamin (IV).

2 g reinstes Tryptamin²⁾ wurden mit 2 g Homophthalsäureanhydrid³⁾ in einem Mörser innig verrieben, das Substanzgemisch sodann mit 200 cm³ absolutem Benzol übergossen, gut aufgerührt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht; dabei schied sich ein gelbliches Öl aus. Das Benzol wurde abgegossen, gut mit eiskalter 8-proz. Natronlauge ausgeschüttelt und das Öl in der gleichen Lauge gelöst. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden unter Vermeidung jeglicher Erwärmung mit verdünnter Salzsäure stark angesäuert und das ausfallende klebrige Kondensationsprodukt sofort in Chloroform aufgenommen. Im Gegensatz zu den Angaben von C. Scholz (loc. cit.) gelang es uns, das Produkt zu krystallisieren. Nach dreimaliger Umkrystallisation aus Chloroform schmolzen die farblosen Nadeln bei 143°.

Ausbeute an Krystallen: 2,45 g. Das Produkt wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und analysiert:

3,494 mg Subst.	gaben 8,89 mg CO ₂ und 1,76 mg H ₂ O
3,650 mg Subst.	gaben 0,278 cm ³ N ₂ (21°, 732 mm)
C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	Ber. C 70,80 H 5,59 N 8,69%
	Gef. „ 69,44 „ 5,64 „ 8,52%

Ringschluss zum Lactam (V).

0,7 g der krystallisierten Säure IV wurden in Methanol gelöst und bei 5° vorsichtig mit einem Überschuss einer frisch bereiteten ätherischen Diazomethanolösung

¹⁾ V. Prelog, J. Norymberski und O. Jeger, Helv. 29, 360 (1946).

²⁾ A. J. Ewins, Soc. 99, 272 (1911).

³⁾ W. Dieckmann, B. 47, 1432 (1914).

versetzt. Nach einer Stunde wurden die Lösungsmittel im Vakuum völlig vertrieben und der zurückgebliebene ölige Ester drei Tage im Vakuumexsikkator aufbewahrt. Ohne weitere Reinigung wurde der Ester mit 10 cm³ Phosphoroxychlorid übergossen und das Reaktionsgemisch eine Stunde im Luftbade unter Rückfluss gekocht. Die rotbraune Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Wasser versetzt und mit viel Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 cm³ Methanol gelöst, mit etwas Tierkohle aufgeköcht, filtriert und auf ein kleines Volumen eingengt. Bald schieden sich gelbe Nadeln aus. Nach viermaliger Umkrystallisation aus Methanol schmolzen die gelben Nadeln in Übereinstimmung mit den Befunden von *G. R. Clemon* und *G. A. Swan* (loc. cit.) bei 299° (korr.) unter Zersetzung. Ausbeute: 0,225 g, d. h. 36%, auf die Säure (IV) berechnet.

Cis-hexahydro-homophthaloyl-tryptamin (VIa).

2,2 g Tryptamin wurden mit 2,2 g cis-Hexahydro-homophthalensäureanhydrid¹⁾ im Mörser verrieben, mit 200 cm³ absolutem Benzol übergossen, gut aufgerührt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das ausgeschiedene Öl wurde wie die Substanz IV aufgearbeitet und in möglichst wenig Methanol gelöst. Die Krystallisation setzte erst nach einigen Tagen ein und war oft erst nach Wochen beendet. Nach viermaliger Umkrystallisation aus absolutem Methanol schmolz die in weissen, mikroskopisch kleinen Nadeln krystallisierende Säure (VIa) bei 175,5°. Ausbeute: 2,1 g. Die Substanz wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet und analysiert:

4,348 mg Subst. gaben 11,08 mg CO₂ und 2,80 mg H₂O

3,830 mg Subst. gaben 0,293 cm³ N₂ (24°, 744 mm)

C₁₉H₂₄N₂O₃ Ber. C 69,50 H 7,37 N 8,53%

Gef. „ 69,54 „ 7,21 „ 8,61%

Ringschluss zum Lactam (VIIa).

0,51 g der Säure VIa wurden in Methanol gelöst und bei 5° vorsichtig mit einem Überschuss einer frisch bereiteten ätherischen Diazomethanolösung versetzt. Nach ca. einer Stunde wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der gebildete ölige Ester drei Tage lang im Vakuumexsikkator aufbewahrt. Nun wurde mit 10 cm³ Phosphoroxychlorid übergossen und eine Stunde im Luftbad unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde im Vakuum abdestilliert und die zurückgebliebene braune Masse mit Wasser und Chloroform versetzt. Nach mehrmaligem Ausschütteln wurde die vom Wasser abgetrennte Chloroformschicht mit Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum vertrieben. Da der Rückstand aus Methanol nicht krystallisiert werden konnte, wurde er in Eisessig gelöst, die Lösung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und mit verdünnter Natronlauge zur vollständigen Ausfällung alkalisch gemacht. Das sich ausscheidende Produkt wurde wiederum in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol kurz mit Tierkohle aufgeköcht, abkühlen gelassen und möglichst langsam durch eine 1 cm hohe Säule aufgeschlämmter Tierkohle hindurchgesaugt. Nach dem Einengen der stark entfärbten Lösung schieden sich über Nacht schöne gelbliche, in Drusen angeordnete Krystallnadeln aus. Nach viermaliger Umkrystallisation aus absolutem Methanol schmolz das erhaltene Lactam unscharf bei 200—204°.

Ausbeute: 0,197 g, d. h. 43%, auf die Säure VIa berechnet.

¹⁾ *A. Windaus, W. Hückel und G. Revery, B. 56, 91 (1923).*

Das Lactam wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,799 mg Subst. gaben 10,57 mg CO₂, 2,28 mg H₂O und 2,34% Asche
 3,420 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (22°, 736 mm) und 2,34% Asche
 C₁₉H₂₀N₂O Ber. C 78,03 H 6,90 N 9,59%
 Gef.¹⁾ „ 77,75 „ 6,88 „ 8,96%

Trans-hexahydro-homophtaloyl-tryptamin (VIb).

1,6 g Tryptamin wurden mit 1,6 g trans-Hexahydro-homophtalsäureanhydrid²⁾ in 100 cm³ absolutem Benzol nach der bereits bei VIa beschriebenen Methode kondensiert. Das Kondensationsprodukt krystallisierte aus Methanol nach einigen Tagen in kurzen durchsichtigen Prismen. Nach dreimaliger Umkrystallisation aus absolutem Methanol schmolz die erhaltene Säure bei 157°. Ausbeute: 1,2 g.

Ringschluss zum Lactam (VIIb).

1,1 g der Säure VIb wurden mit Diazomethan verestert; anschliessend wurde nach der bei VIIa beschriebenen Methode der Ring geschlossen und das erhaltene Lactam aufgearbeitet. Nach viermaliger Umkrystallisation aus absolutem Methanol wurden gelbliche Nadeln, die bei 238° unter Zersetzung schmelzen, erhalten.

Ausbeute: 0,21 g, d. h. 46%, auf die Säure VIb berechnet. Das Produkt wurde während 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,501 mg Subst. gaben 10,060 mg CO₂ und 2,255 mg H₂O
 4,059 mg Subst. gaben 0,364 cm³ N₂ (22°, 736 mm)
 C₁₉H₂₀N₂O Ber. C 78,03 H 6,90 N 9,59%
 Gef. „ 78,41 „ 7,21 „ 10,05%

Hydrierungsversuche.

Eine Lösung von 63 mg des Lactams VIIa wurde in einem Gemisch von 2 Teilen Methanol und 1 Teil 10-proz. Salzsäure mit 30 mg vorhydriertem Platinoxid bei 15° unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 35 Minuten waren 2,3 Mol Wasserstoff gleichmässig aufgenommen worden, ohne dass sich ein basischer Körper gebildet hatte. Offenbar sind die beiden konjugiert zueinander stehenden Doppelbindungen zwischen den C-Atomen C₃—C₁₄ und C₇—C₂ angegriffen worden.

Nach ca. 10 Stunden kam die Hydrierung bei einer totalen Aufnahme von 7 Mol Wasserstoff zum Stillstand, und es wurde ein stark basisches Öl erhalten, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

Das Lactam VIIa wurde auch in Eisessig mit Platinoxid hydriert. Nach der anfänglich raschen Aufnahme von ca. 2 Mol Wasserstoff verlangsamte sich die Reaktion derart, dass die Hydrierung abgebrochen wurde. Nach der Aufarbeitung blieb ein neutraler Körper zurück. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass die Doppelbindungen des Ringsystems schon vor der Reduktion der Lactamgruppierung angegriffen worden waren.

Die Analysen wurden in den mikrochemischen Laboratorien der Universität und der CIBA Aktiengesellschaft ausgeführt.

¹⁾ Nach Abzug unverbrennbarer Substanzen.

²⁾ A. Windaus, W. Hückel und G. Revery, B. 56, 91 (1923).

Curriculum vitae.

Am 12. Januar 1919 wurde ich, *Theodor Urs Allemann*, als Sohn des Dr. phil. Otto Allemann, Chemiker, und der Paula, geb. Stern, in Basel geboren. Heimatberechtigt bin ich in Farnern, Kt. Bern.

In Basel besuchte ich die Primar- und die Mittelschulen und bestand im Frühjahr 1939 am Mathem.-naturwissenschaftlichen Gymnasium die Maturitätsprüfung Typus C. Dann folgte die Rekrutenschule und anschliessend leistete ich Militärdienst bis zum Jahresende. Obwohl ich an der Medizinischen Fakultät in Basel immatrikuliert war, konnte ich die Vorlesungen nur teilweise besuchen. Ich gab das Medizinstudium auf und liess mich im Oktober 1940 an der ETH als Studierender einschreiben. Das Studium zog sich infolge häufigen Militärdienstes in die Länge. Im Februar 1942 legte ich die erste, im Januar 1943 die zweite Vordiplomprüfung ab. Im Oktober 1945 erhielt ich das Diplom eines Naturwissenschaftlers mit Befähigungsausweis für das höhere Lehramt.

Im November 1945 liess ich mich an der Universität Basel reimmatrikulieren und begann bei Herrn Dr. E. Schlittler, Privatdozent, eine Dissertationsarbeit über das Yohimbinalkaloid. Diese Arbeit ist nach zweijähriger Laboratoriumstätigkeit abgeschlossen worden.

Vorlesungen und Übungen besuchte ich bei folgenden Herren Professoren und Dozenten: Buchner, Bürki, Burri, Eder, Erlenmeyer, Fierz, Frey-Wyssling, Gäumann, Gonseth, v. Gonzenbach, Gutersohn, Hagenbach, Huber, Koch, Medicus, Mettler, Meyer, Niggli, Ott, Parker, Pfluger, Plattner, Portmann, Reichstein, Ruggli, Rupe, Rüst, Ruzicka, Schlittler, Scherrer, Seiler, Senn, Stahel, Staub, Tomcsik, Treadwell, Trümpler, Winterstein.

